

**CHROMONE DERIVATIVE, METHOD FOR PRODUCING THE SAME, AND USE**

**Patent number:** JP2001139571  
**Publication date:** 2001-05-22  
**Inventor:** YASUMA TSUNEO; KAWASE MASAHIRO; MORI AKIRA  
**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD  
**Classification:**  
**- International:** **A61K31/422; A61P19/08; C07D401/12; C07D413/12; A61K31/422; A61P19/00; C07D401/00; C07D413/00;**  
(IPC1-7): C07D401/12; A61K31/422; A61P19/08; C07D413/12  
**- european:**  
**Application number:** JP20000268389 20000831  
**Priority number(s):** JP20000268389 20000831; JP19990247418 19990901

**Report a data error here**

**Abstract of JP2001139571**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a chromone derivative having a remarkably excellent osteoplasty-promoting action, to provide a method for producing the same, and also to provide the use of the same. **SOLUTION:** This compound represented by the formula [the ring A is a benzene ring which may have one or more substituents; R1 is a non-aromatic heterocyclic group which may have one or more substituents; R2 is hydrogen atom or a hydrocarbon group; R3 is hydrogen atom, a hydrocarbon group or a halogen; (n) is an integer of 0 to 3] or its salt is useful as a medicine for preventing treating bone diseases, chondropathy and fracture, because of having a remarkably excellent osteoplasty-promoting action.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-139571

(P2001-139571A)

(43) 公開日 平成13年5月22日 (2001.5.22)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	データベース* (参考)
C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/422		A 6 1 K 31/422	4 C 0 8 6
31/427		31/427	
31/453		31/453	
31/5377		31/5377	
審査請求 未請求 請求項の数21 O L (全 23 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2000-268389 (P2000-268389)	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成12年8月31日 (2000.8.31)	(72) 発明者	安間 常雄 大阪府茨木市高旧町20番5号
(31) 優先権主張番号	特願平11-247418	(72) 発明者	川瀬 雅弘 兵庫県川辺郡猪名川町若葉2丁目14-5
(32) 優先日	平成11年9月1日 (1999.9.1)	(72) 発明者	森 亮 兵庫県尼崎市南武庫之荘3丁目32番地の1
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	100114041 弁理士 高橋 秀一 (外1名)
		最終頁に続く	

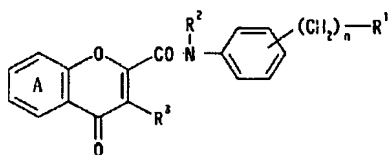
(54) 【発明の名称】 クロモン誘導体、その製造法及び用途

(57) 【要約】

【課題】 際立って優れた骨形成促進作用を有するクロモン誘導体、その製造法および用途の提供。

【解決手段】 式

【化1】

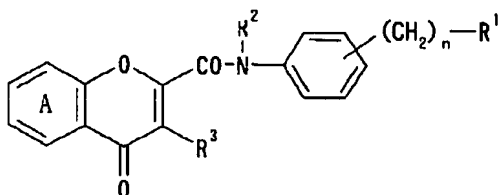


〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R<sup>2</sup>は水素原子または炭化水素基を、R<sup>3</sup>は水素原子、炭化水素基またはハロゲンを、nは0～3の整数を、それぞれ示す〕で表される化合物またはその塩は、際立って優れた骨形成促進作用を有するので、骨疾患、軟骨疾患、骨折の予防・治療剤として有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】式

## 【化1】

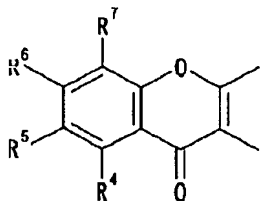


〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R<sup>2</sup>は水素原子または炭化水素基を、R<sup>3</sup>は水素原子、炭化水素基またはハロゲン原子を、nは0～3の整数を、それぞれ示す〕で表されるクロモン誘導体またはその塩。

【請求項2】環Aが、水酸基、アシルオキシ基、メルカプト基、ハロゲン原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、C<sub>1-10</sub>アルキルチオ基、式：-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-（式中、mは1～4の整数を示す）で表されるアルキレンジオキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、R<sup>2</sup>が水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>が水素原子である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項3】環Aを含む部分構造が、式

## 【化2】



〔式中、R<sup>4</sup>は水素原子または水酸基を、R<sup>5</sup>～R<sup>7</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基またはC<sub>1-10</sub>アルコキシ基を示し、それぞれは同一または異なってもよい〕で表され、R<sup>2</sup>が水素原子またはC<sub>1-6</sub>のアルキル基であり、R<sup>3</sup>が水素原子である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項4】R<sup>1</sup>で表される置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環基が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5～7員非芳香族複素環基である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項5】置換基を有していてもよい5～7員非芳香族複素環基における5～7員非芳香族複素環基が、少なくとも1個の窒素原子を含む5～7員非芳香族複素環基である請求項4記載の化合物またはその塩。

【請求項6】置換基を有していてもよい5～7員非芳香族複素環基における5～7員非芳香族複素環が、ピロリ

ジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ヒベリジン、ヒペラジン、チオモルホリンまたはモルホリンである請求項5記載の化合物またはその塩。

【請求項7】R<sup>1</sup>で表される置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アシル、アミノ、モノーもしくはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルおよびホスホノ基から選ばれる1～4個の置換基である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項8】R<sup>2</sup>が水素原子でありR<sup>4</sup>が水酸基である請求項3記載の化合物またはその塩。

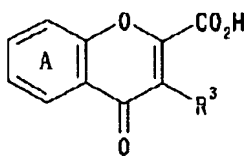
【請求項9】R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素原子である請求項3記載の化合物またはその塩。

【請求項10】請求項1記載の化合物のプロドラッグまたはその塩。

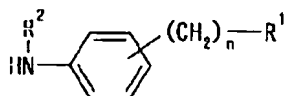
【請求項11】N-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5,7-ジヒドロキシ-N-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5,7-ジヒドロキシ-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5-ヒドロキシ-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(2-オキサゾリドン-3-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(2,6-ジオキソ-1-ヒベリジニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5-ヒドロキシ-N-メチル-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、もしくは4-オキソ-N-[4-[(4-オキソ-1-ヒベリジニル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドまたはその塩。

【請求項12】式

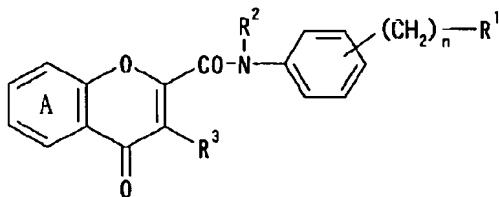
## 【化3】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R<sup>3</sup>は水素原子、炭化水素基またはハロゲンをそれぞれ示す。〕で表わされる化合物もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩と、式【化4】



〔式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R<sup>2</sup>は水素原子または炭化水素基を、nは0～3の整数を、それぞれ示す〕で表わされる化合物もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩とを反応させることを特徴とする式【化5】

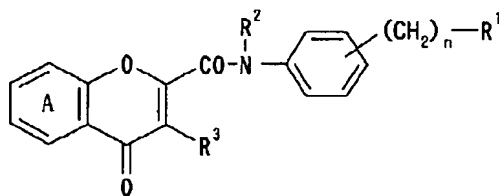


〔式中の各記号は前記と同意義を有する〕で表わされるクロモン誘導体またはその塩の製造法。

【請求項13】5,6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸、5,6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸もしくは5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはその塩。

【請求項14】式

【化6】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R<sup>2</sup>は水素原子または炭化水素基を、R<sup>3</sup>は水素原子、炭化水素基またはハロゲンを、nは0～3の整数を、それぞれ示す〕で表されるクロモン誘導体またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項15】骨形成促進剤である請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】骨疾患の予防・治療剤である請求項14記載の医薬組成物。

【請求項17】骨折の予防・治療剤である請求項14記載の医薬組成物。

【請求項18】軟骨疾患の予防・治療剤である請求項14記載の医薬組成物。

【請求項19】請求項10記載のプロドラッグを含有する医薬組成物。

【請求項20】請求項1記載の化合物またはその塩を投与することを特徴とする骨形成促進方法。

【請求項21】骨形成促進剤の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、骨形成促進作用を有するクロモン誘導体、その製造法および用途に関する。

【0002】

【従来の技術】骨粗鬆症は、骨の量的減少がある程度以上になって、そのために何らかの症状または危険を起している病的状態あるいは疾患である。その主要症状は脊椎の後彎、腰背骨ならびに椎体、大腿骨頸部、橈骨下端、肋骨、上腕骨上端等の骨折である。骨組織では、常に骨形成と骨吸収による骨破壊がバランスを保ちながら繰り返されており、骨形成では骨芽細胞が、骨吸収では破骨細胞が中心的な役割を担っている。その骨形成と骨吸収による骨破壊のバランスがくずれ骨吸収が骨形成よりも強く起きるとき、骨の量的減少を伴い骨粗鬆症が起きる。従来、骨粗鬆症の予防治療薬としては、エストロゲン剤、カルシトニン、ビスホスホネート等の骨吸収抑制物質が主に使用されてきた。しかしながら、これらの骨吸収抑制剤を投与する場合、投与対象が限定されたり、効果が不確実である場合もあり、十分な効果が得られていない。従って、骨粗鬆症の予防治療薬として、減少した骨量を積極的に増加させる骨形成促進剤が望まれている。特開平7-291983号公報には、骨形成促進作用を有するベンゾピラン誘導体が開示されている。

【0003】

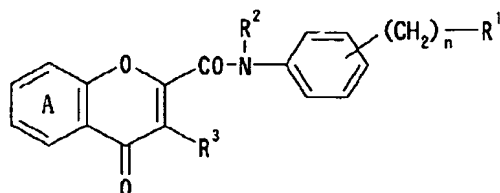
【発明が解決しようとする課題】本発明は、際立って優れた骨形成促進作用を有するクロモン誘導体、その製造法、およびそれを有効成分として含有してなる骨形成促進剤を提供する。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、骨形成促進作用を有する化合物の開発を目的として鋭意研究を行ったところ、非芳香族複素環基が結合した基を有するクロモン誘導体が、際立って優れた骨形成促進作用を有することを見出し、この知見に基づいてさらに研究した

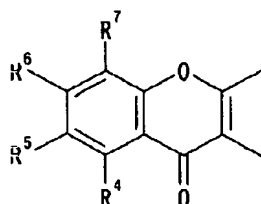
結果、本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、(1)式  
【化7】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、R<sup>2</sup>は水素原子または炭化水素基を、R<sup>3</sup>は水素原子、炭化水素基またはハロゲンを、nは0～3の整数を、それぞれ示す〕で表されるクロモン誘導体またはその塩、(2)環Aが、水酸基、アシルオキシ基、メルカプト基、ハロゲン原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、C<sub>1-10</sub>アルキルチオ基、式：-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O- (式中、mは1～4の整数を示す)で表されるアルキレンジオキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり、R<sup>2</sup>が水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>が水素原子である上記(1)記載の化合物またはその塩、(3)環Aを含む部分構造が、式

【化8】



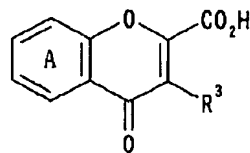
〔式中、R<sup>4</sup>は水素原子または水酸基を、R<sup>5</sup>～R<sup>7</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基またはC<sub>1-10</sub>アルコキシ基を示し、それぞれは同一または異なってもよい〕で表され、R<sup>2</sup>が水素原子またはC<sub>1-6</sub>のアルキル基であり、R<sup>3</sup>が水素原子である上記(1)記載の化合物またはその塩、(4)R<sup>1</sup>で表される置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環基が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5～7員非芳香族複素環基である上記(1)記載の化合物またはその塩、

(5)置換基を有していてもよい5～7員非芳香族複素環基における5～7員非芳香族複素環基が、少なくとも1個の窒素原子を含む5～7員非芳香族複素環基である上記(4)記載の化合物またはその塩、(6)置換基を有していてもよい5～7員非芳香族複素環基における5～7員非芳香族複素環が、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チ

オモルホリンまたはモルホリンである上記(5)記載の化合物またはその塩、(7)R<sup>1</sup>で表される置換基を有していてもよい非芳香族複素環基における置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アシル、アミノ、モノ-もしくはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルおよびホスホノ基から選ばれる1～4個の置換基である上記(1)記載の化合物またはその塩、(8)R<sup>2</sup>が水素原子でありR<sup>4</sup>が水酸基である上記(3)記載の化合物またはその塩、(9)R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ水素原子である上記(3)記載の化合物またはその塩、(10)上記

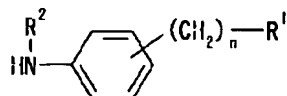
(1)記載の化合物のプロドラッグ、(11)N-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5,7-ジヒドロキシ-N-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5,7-ジヒドロキシ-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5-ヒドロキシ-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(2-オキサゾリドン-3-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(2,6-ジオキソ-1-ピペリジニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、N-[4-[(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5-ヒドロキシ-N-メチル-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、もしくは4-オキソ-N-[4-[(4-オキソ-1-ピペリジニル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドまたはその塩、(12)式

【化9】



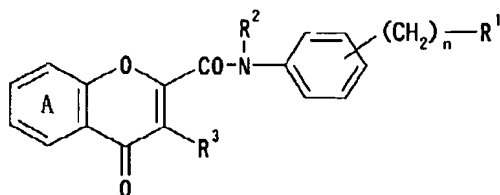
〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 $R^3$ は水素原子、炭化水素基またはハロゲンをそれぞれ示す。〕で表わされる化合物もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩と、式

【化10】



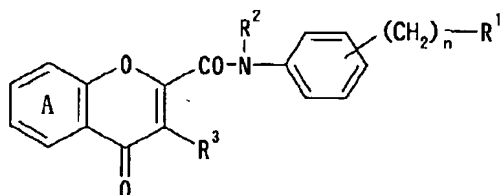
〔式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 $R^2$ は水素原子または炭化水素基を、 $n$ は0～3の整数を、それぞれ示す〕で表わされる化合物もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩とを反応させることを特徴とする式

【化11】



〔式中の各記号は前記と同意義を有する〕で表わされるクロモン誘導体またはその塩の製造法、(13) 5,6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸、5,6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸もしくは5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはその塩、(14) 式

【化12】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、 $R^1$ は置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 $R^2$ は水素原子または炭化水素基を、 $R^3$ は水素原子、炭化水素基またはハロゲンを、 $n$ は0～3の整数を、それぞれ示す〕で表されるクロモン誘導体またはその塩を含有する医薬組成物、(15) 骨形成促進剤である上記(14)記載の医薬組成物、(16) 骨疾患の予防・治療剤である上記(14)記載の医薬組成物、(17) 骨折の予防・治療剤である上記(14)記載の医薬組成物、(18) 軟骨疾患の予防・治療剤である上記(14)記載の医薬組成物、(19) 上記(10)記載のプロドラッグを含有する医薬組成物、(20) 上記(1)記載の化合物またはその塩を投与することを特徴

とする骨形成促進方法、および(21) 骨形成促進剤の製造のための上記(1)記載の化合物またはその塩の使用である。

【0006】

〔発明の実施の形態〕前記式において、環Aで示される置換基を有していてもよいベンゼン環における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、モノ-またはジ-アルコキシホスホリル基、ホスホノ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい芳香族複素環基が用いられ、これらの置換基は同一または異なって1ないし4個、好ましくは1ないし3個、ベンゼン環上に置換していてもよい。

【0007】該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が用いられる。該「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、好ましくは炭素数1～10のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル等）及び炭素数3～7のシクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル等）等が用いられ、これらは、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ等）、モノ-またはジ-（炭素数1～6のアルコキシ）ホスホリル基（例えば、メトキシホスホリル、エトキシホスホリル、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリルなど）、ホスホノ基等で1～3個置換されていてもよい。置換されたアルキル基の具体例としては、例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、2,2-ジエトキシエチル、2-ジエトキシホスホリルエチル、ホスホノメチル等が挙げられる。

【0008】該「置換されていてもよい水酸基」における置換された水酸基としては、例えばアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基等が用いられる。該「アルコキシ基」としては、好ましくは炭素数1～10のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシまたはノニルオキシ等）及び炭素数4～6のシクロアルコキシ基（例、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシ等）が用いられる。該「アルケニルオキシ基」としては、好ましくは炭素数2～10のアルケニルオキシ基、例えばアリルオキ

シ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシまたは2-シクロヘキセニルメトキシ等が用いられる。該「アラルキルオキシ基」としては、好ましくは炭素数7～19のアラルキルオキシ基、さらに好ましくは炭素数6～14のアリール-炭素数1～4のアルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）が用いられる。該「アシルオキシ基」としては、例えば、アルカノイルオキシ基、カルバモイルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基（好ましくは、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニルオキシ）等が用いられる。該「アシルオキシ基」としては、好ましくはアルカノイルオキシ基、例えば炭素数2～10のアルカノイルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*n*-ブチリルオキシ、*i*-ブチリルオキシ、ヘキサノイルオキシ等）が用いられる。前記カルバモイルオキシ基としては、カルバモイルオキシ基のみならず、置換されたカルバモイルオキシ基、例えば1～2個のアルキル基で置換されたカルバモイルオキシ基等も含まれる。1～2個のアルキル基で置換されたカルバモイルオキシ基におけるアルキル基としては、炭素数1～10のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル等）または炭素数3～7のシクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル等）等が用いられ、好ましくは炭素数1～6のアルキル基が用いられる。前記カルバモイルオキシ基としては、好ましくは、カルバモイルオキシ、メチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等が挙げられる。該「アリールオキシ基」としては、好ましくは炭素数6～14のアリールオキシ基（例、フェノキシ、ビフェニルオキシ等）が用いられる。これらの基はさらに、例えば前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、モノ-またはジ-（炭素数1～6のアルコキシ）ホスホリル基、ホスホノ基等で1～3個置換されていてもよい。置換された水酸基の具体例としては、例えばトリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、2-メトキシエトキシ、4-クロロベンジルオキシ、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エトキシ、メトキシ、メチレンジオキシ、アセチルオキシ、*n*-ブチリルオキシ、*i*-ブチリルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等が挙げられる。

【0009】該「置換されていてもよいメルカプト基」における置換されたメルカプト基としては、前記した「置換されていてもよい水酸基」における置換基と同様な基で置換されたメルカプト基などが挙げられるが、例えばアルキルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基

等が好ましく用いられる。該「アルキルチオ基」としては、好ましくは炭素数1～10のアルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等）及び炭素数4～6のシクロアルキルチオ基（例、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等）が用いられる。該「アラルキルチオ基」としては、好ましくは炭素数7～19のアラルキルチオ基、さらに好ましくは炭素数6～14のアリール-炭素数1～4のアルキルチオ基、例えばベンジルチオまたはフェネチルチオ等が用いられる。該「アシルチオ基」としては、好ましくはアルカノイルチオ基、例えば炭素数2～10のアルカノイルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、*n*-ブチリルチオ、ヘキサノイルチオ等）が用いられる。これらの基はさらに例えば、前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、モノ-またはジ-（炭素数1～6のアルコキシ）ホスホリル基、ホスホノ基等で1～3個置換されていてもよい。置換されたチオール基の具体例としては、例えばトリフルオロメチルチオ、2,2,2-トリフルオロエチルチオ、2-メトキシエチルチオ、4-クロロベンジルチオ、3,4-ジクロロベンジルチオ、4-フルオロベンジルチオ、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルチオ等が挙げられる。

【0010】該「置換されていてもよいアミノ基」における置換されたアミノ基の置換基としては、前記した炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基（例、アリル、ビニル、2-ペンテン-1-イル、3-ペンテン-1-イル、2-ヘキセン-1-イル、3-ヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニル、2-メチル-2-プロペン-1-イル、3-メチル-2-ブテン-1-イル等）、炭素数6～14のアリール基または炭素数7～19のアラルキル基が1または2個同一または異なって用いられ、これらの置換基は前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、モノ-またはジ-（炭素数1～6のアルコキシ）ホスホリル基、ホスホノ基等で置換されていてもよい。置換されたアミノ基の具体例としては、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノまたは*N*-メチル-*N*-フェニルアミノ、*N*-メチル-*N*-(4-クロロベンジル)アミノ、*N*, *N*-ジ-(2-メトキシエチル)アミノ等が挙げられる。

【0011】該「アシル基」としては、有機カルボン酸アシル基または炭素数1～6の炭化水素基（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、ヘキシル、フェニル等）を有するスルホン酸アシル基、カルバモイル基等が用いられる。該「有機カルボン酸アシル基」としては、例えばホルミル、炭素数1～10のアルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、

ビバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等)、炭素数2~10のアルケニルカルボニル基(例、クロトン、2-シクロヘキセンカルボニル等)、炭素数6~14のアリールカルボニル基(例、ベンゾイル等)、炭素数7~19のアラルキルカルボニル基(例、ベンジルカルボニル、ベンズヒドリルカルボニル等)、5または6員芳香族複素環カルボニル基(例、ニコチノイル、4-チアゾリルカルボニル等)、5または6員芳香族複素環アセチル基(例、3-ピリジルアセチル、4-チアゾリルアセチル等)が用いられる。該「炭素数1~6の炭化水素基を有するスルホン酸アシル基」としては、例えばメタンスルホン、エタンスルホン等の $C_{1-6}$ アルカンスルホンなどが用いられる。これらの基はさらに置換基、例えば前記したハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基、アミノ基等で1~3個置換されていてもよい。アシル基の具体例としては、例えばトリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、4-メトキシブチリル、3-シクロヘキシルオキシプロピオニル、4-クロロベンゾイル、3,4-ジメトキシベンゾイル等が挙げられる。該「カルバモイル基」としては、カルバモイル基のみならず、置換されたカルバモイル基、例えば1~2個のアルキル基で置換されたカルバモイル基等も含まれる。1~2個のアルキル基で置換されたカルバモイル基におけるアルキル基としては、炭素数1~10のアルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル等)または炭素数3~7のシクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル等)等が用いられ、好ましくは炭素数1~6のアルキル基が用いられる。前記カルバモイル基としては、好ましくは、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

【0012】該「モノ-またはジ-アルコキシホスホリル基」としては、例えばメトキシホスホリル、エトキシホスホリル、プロポキシホスホリル、イソプロポキシホスホリル、ブトキシホスホリル、ペンチルオキシホスホリル、ヘキシルオキシホスホリル等のモノ- $C_{1-6}$ アルコキシホスホリル基、例えばジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル、ジイソプロポキシホスホリル、ジブトキシホスホリル、ジペンチルオキシホスホリル、ジヘキシルオキシホスホリル等のジ- $C_{1-6}$ アルコキシホスホリル基等が用いられる。好ましくはジ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、例えばジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル、ジイソプロポキシホスホリル、エチレンジオキシホスホ

リル、ジブトキシホスホリル等が用いられる。該「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、好ましくは炭素数6~14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル等が用いられ、これらは前記した炭素数1~10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基等で1~3個置換されていてもよい。置換されたアリール基の具体例としては、例えば4-クロロフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-シクロヘキシルフェニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル等が挙げられる。

【0013】該「置換されていてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基としては、好ましくは炭素数7~19のアラルキル基、例えばベンジル、ナフチルエチル、トリチル等が用いられ、芳香環上に前記した炭素数1~10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基等で1~3個置換されていてもよい。置換されたアラルキル基の具体例としては、例えば4-クロロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、4-シクロヘキシルベンジル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルエチル等が挙げられる。該「置換されていてもよい芳香族複素環基」における芳香族複素環基としては、好ましくは窒素原子、酸素原子または/及び硫黄原子を1~4個有する5~6員芳香族複素環基、例えばフリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル等が用いられ、これらの基は前記した炭素数1~10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ等で1~3個置換されていてもよい。

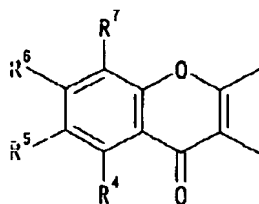
【0014】2個のアルキル基がベンゼン環A上で互いに隣接して置換されている場合、互いに連結して式： $-(CH_2)_L-$ 〔式中、Lは3~5の整数を示す〕で表わされるアルキレン基(例、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等)を形成してもよく、2個のアルコキシ基が互いに隣接して置換されている場合、式： $-O-(CH_2)_m-O-$ 〔式中、mは1~4の整数を示す〕で表わされるアルキレンジオキシ基(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ等)を形成してもよい。このような場合は、ベンゼン環の炭素原子とともに5~8員環が形成される。

【0015】環Aの置換基の好ましいものとしては、例えば、水酸基、 $C_{2-10}$ アルカノイルオキシ基、1~2個の $C_{1-10}$ アルキル基で置換されたカルバモイルオキシ基、メルカプト基、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、 $C_{1-10}$ アルキルチオ基、式： $-O-(CH_2)_m-O-$ 〔式中、mは1~4の整数を示す〕で表わされるアルキレンジオキシ基等が挙げられ、置換基の数は1~3個が好ましい。

【0016】環Aとしては、式

【化13】





〔式中、 $R^4$ は水素原子または水酸基を、 $R^5 \sim R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基または $C_{1-10}$ アルコキシ基を示し、それぞれは同一または異なっているもよい〕で表される基が好ましい。上記 $R^4$ としては、水素原子または水酸基が好ましく、特に、水酸基が好ましい。

【0017】上記式中、 $R^1$ で示される置換基を有しているもよい非芳香族複素環基における非芳香族複素環としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む3～8員（好ましくは5～7員）非芳香族複素環が挙げられる。好ましくはヘテロ原子が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた非芳香族複素環が、さらに好ましくはヘテロ原子が、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる3～8員非芳香族複素環が挙げられる。その例としては、例えば、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、テトラヒドロフリル、チオラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ホモピペリジン、ピロリン、イミダゾリジン、チアゾリン、イソチアゾリン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、イミダゾリン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、オキサチアゾリジン、ジチアゾリジン、チアジアゾリジン等が挙げられる。なかでも、少なくとも1個の窒素原子を含む5～7員非芳香族複素環が好ましく、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサゾリジン、オキサジアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チオモルホリン、モルホリンが特に好ましい。

【0018】上記式中、置換基を有しているもよい非芳香族複素環基における置換基としては、例えば(i)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(ii)ヒドロキシもしくはオキソ、(iii) $C_{1-10}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル等）、(iv) $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、(v) $C_{1-6}$ アシル（例、アセチル、プロピオニル等）、(vi) $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノ（アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等）、(vii) $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、(viii)カルボキシ、(ix)

$C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等）、(x)ホスホノ等が挙げられる。置換基の数としては、1～4個が挙げられる。

【0019】該置換基を有しているもよい非芳香族複素環基の具体例としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペリジニル、4-オキソピペリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、4-ホルミルピペラジニル、4-メタンスルホニルピペラジニル、3-ヒドロキシピロリジニル、2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イル、2、4-ジオキソチアゾリジン-3-イル、ヒダントイン-3-イル、グルタルイミド-4-イル、1-メチルヒダントイン-3-イル、スクシンイミド、2-オキサゾリドン-3-イル、2、4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル、2、4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル、1、1-ジオキソテトラヒドロ-2H-1-イソチアゾール-2-イル、3、5-ジオキソ-1，2，4-オキサジアゾリジン-2-イル等の非芳香族複素環基があげられる。これら非芳香族複素環基は、ベンゼン環、2個以下の窒素原子を含む6員環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合しているもよい。該縮合非芳香族複素環基の具体例としては、例えば、クロマニル、イソクロマニル、インドリニル、イソインドリニル、チオクロマニル、イソチオクロマニル等が挙げられる。

【0020】上記式における $R^2$ および $R^3$ で示される炭化水素基としては、それぞれ、前記したと同様のアルキル基（好ましくは炭素数1～10のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等）、アルケニル基（好ましくは炭素数2～10のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロベニル、2-メチルアリル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等）、アルキニル基（好ましくは炭素数2～10のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等）、シクロアルキル基（好ましくは炭素数3～9のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペン

チル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等)、シクロアルケニル基(好ましくは炭素数3~6のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等)、アリール基(好ましくは炭素数6~14のアリール基、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等)、アラルキル基(好ましくは炭素数7~19のアラルキル基、例えばベンジル、フェネチル等)等が用いられる。上記炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の直鎖もしくは分枝状の $C_{1-6}$ アルキル基等が好ましい。なかでも、 $C_{1-4}$ アルキル基が好ましい。上記 $R^2$ としては、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基が好ましく、水素原子が特に好ましい。上記 $R^3$ におけるハロゲンとしては、前記したハロゲン原子と同様のものが挙げられる。上記 $R^3$ としては、水素原子が特に好ましい。上記式中、 $n$ は0~3の整数を示すが、なかでも1または2が好ましい。

【0021】本化合物の特に好ましい例としては、次のものが挙げられる。 $N$ -[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、 $N$ -[4-[(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、 $N$ -[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5,7-ジヒドロキシ- $N$ -[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、 $N$ -[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5,7-ジヒドロキシ- $N$ -[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5-ヒドロキシ- $N$ -[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、 $N$ -[4-[(2-オキサゾリドン-3-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、 $N$ -[4-[(2,6-ジオキソ

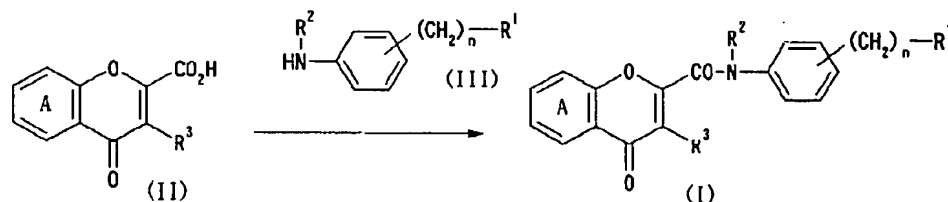
-1-ピペリジニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5-ヒドロキシ- $N$ -[4-[(2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、5-ヒドロキシ- $N$ -メチル- $N$ -[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド、もしくは4-オキソ- $N$ -[4-[(4-オキソ-1-ピペリジニル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドまたはその塩。

【0022】本化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、 $N,N'$ -ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 $p$ -トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0023】本発明は、さらに式(I)で表される化合物またはその塩の製造法を提供する。式(I)で表される化合物またはその塩〔化合物(I)と称することがある。〕は、例えば下記〔A法〕の方法にしたがって製造される。下記において、式(II)および(III)で表される化合物の塩は、式(I)で表される化合物における塩と同様のものが挙げられる。

〔A法〕

〔化14〕



〔式中の各記号は、前記と同意義を有する〕

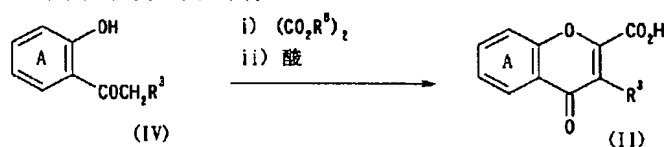
【0024】本法では化合物(II)〔式(II)で表される化合物またはその塩と同意義〕と化合物(III)〔式(III)で表される化合物またはその塩と同意義〕とを反応させることにより、化合物(I)を製造する。化合物(II)と化合物(III)との縮合反応は、通常のペプチド合成手段により行われる。該ペプチド合成手段は、任意の公知の方法に従えばよく、例えばM. BodanskyおよびM. A. Ondetti著、ペプチド・シンセシス(Peptide Synthesis)、インターサイエンス、ニューヨーク、1966年；F. M. Finn 及びK. Hofmann著ザ・プロテインズ(The Proteins)、第2巻、H. Nenrath, R. L. Hill編集、アカデミック・プレス・インク、ニューヨーク、1976年；泉屋信夫他著“ペプチド合成の基礎と実験”、丸善株式会社、1985年などに記載された方法、例えば、アジド法、クロライド法、酸無水物法、混酸無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボニルジイミダゾール法、酸化還元法、DCC/HONB法などの他、ジエチルシアノリン酸(DEPC)を用いる方法等があげられる。本縮合反応は溶媒中で行うことができる。溶媒としては、例えば無水または含水のジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリルあるいはこれらの適宜の混合物があげられる。反応温度は、通常約-2

0℃～約50℃、好ましくは-10℃～30℃である。反応時間は約1～100時間、好ましくは約2～40時間である。このようにして得られる化合物(I)から、さらに自体公知の方法(例えば、酸化反応、還元反応、アシル化反応、エステル化反応、アミド化反応等)により、異なる化合物(I)を製造することができる。このようにして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0025】上記原料化合物(II)は、自体公知の方法、例えば、プログレス イン メディカル ケミストリー(Progress in Medicinal Chemistry)、第9巻、65頁(1973年)の総説に記載されている方法、リービヒス アナレン デルケミー(Liebigs Annalen der Chemie)、1552頁(1973年)、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー パーキン トランザクションズ1(Journal of Chemical Society Parkin Transactions 1)、2597頁(1987年)記載の方法等に従って製造できる。具体的には、例えば次の〔B法〕、または〔C法〕により製造することができる。

〔B法〕

〔化15〕

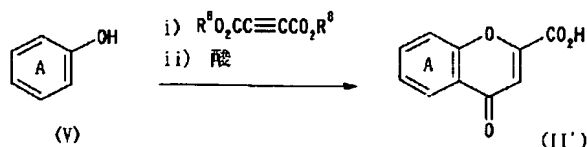


〔式中、R<sup>0</sup>はC<sub>1-10</sub>アルキル基を表し、他の記号は前記と同意義を有する〕R<sup>0</sup>で表されるC<sub>1-10</sub>アルキル基としては、上記R<sup>1</sup>～R<sup>3</sup>で例示したものと同様のものが挙げられる。なお、式(II)で示される化合物またはその塩として、例えば、5,6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸、5,6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸および5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはその塩等が挙げられる。5,6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸、5,6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸および5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはその塩は新規化合物である。

【0026】B法では、まず式(IV)で表される化合物またはその塩〔化合物(IV)と称することがある。〕をシュウ酸エステルと反応させ(第1段階の反応)、ついで酸で処理する(第2段階の反応)ことにより化合物(II)を製造する。第1段階の反応は、溶媒中塩基の存

在下に行われる。該溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のナトリウムアルコキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等のカリウムアルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。シュウ酸エステルの使用量は、化合物(IV)に対して約1～3モル等量、塩基の使用量は、化合物(IV)に対して約1～10モル等量、好ましくは約2～5モル等量である。本反応は、約-20℃～150℃、好ましくは約0℃～120℃で約0.5～10時間で行われる。

【0027】第1段階の反応で得られた化合物は、ついで第2段階の反応に付すことにより化合物(II)を製造する。第2段階の反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、酢酸、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、2-ブタノン、水あるいはこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸などの無機酸と加熱することにより行われる。無機酸の使用量は、



[式中、R<sup>8</sup>は前記と同意義を有する。]

【0028】C法では、まず式(V)で表される化合物またはその塩〔化合物(V)と称することがある。〕をアセチレンジカルボン酸エステルと反応させ(第1段階の反応)、ついで酸で処理する(第2段階の反応)ことにより化合物(II')〔式(II')で表される化合物またはその塩と同意義〕を製造する。第1段階の反応は、溶媒中塩基の存在下に行われる。該溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、テトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)等の相関移動触媒、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のナトリウムアルコキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等のカリウムアルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。アセチレンジカルボン酸エステルの使用量は、化合物(V)に対して約1~3モル等量、塩基の使用量は、化合物(V)に対して約0.1~10モル等量、好ましくは約0.4~5モル等量である。本反応は、約-20℃~150℃、好ましくは約0℃~120℃で約0.5~10時間で行われる。

【0029】第1段階の反応で得られた化合物は、ついで第2段階の反応に付すことにより化合物(II')を製造する。第2段階の反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、酢酸、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、2-ブタ

ノン、水あるいはこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸などの無機酸と加熱することにより行われる。無機酸の使用量は、通常大過剰量であり、約20℃~180℃で約0.5~30時間で行われる。このようにして得られるベンゾピラン誘導体(II)またはその塩は公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

〔C法〕

〔化16〕

ノン、水あるいはこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸などの無機酸と加熱することにより行われる。無機酸の使用量は、通常大過剰量であり、約20℃~120℃で約0.5~30時間で行われる。このようにして得られるベンゾピラン誘導体(II')またはその塩は公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

【0030】本発明化合物(I)のプロドラッグとしては、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物が挙げられる。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例、化合物(I)のアミノ基がエイコサニル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチ

ルアミド化された化合物など)などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。さらに、化合物(I)は、その水和物であってもよい。

【0031】本発明の化合物(I)は優れたアルカリフォスファターゼ誘導活性を示すことから、強力な骨形成促進作用、骨芽細胞分化誘導促進作用、軟骨形成促進作用、軟骨細胞分化誘導促進作用を有し、しかも安定性、吸収性(特に、経口吸収性)、体内利用性等の臨床上有用な性質に優れている。しかも、毒性は低い。そのため、本発明の化合物(I)は、哺乳動物(例、ヒト、ラット、マウス、イヌ、ウサギ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ等)に安全に投与することができる。

【0032】このような作用を有する本発明の化合物(I)を含有する骨形成促進剤、骨疾患予防治療剤、骨折予防治療剤および軟骨疾患予防治療剤は、整形外科領域における骨折、再骨折、骨欠損、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊椎炎、慢性関節リウマチ、変形性関節炎(例えば、変形性膝関節炎)、軟骨が関与する変形性関節症などの骨疾患や軟骨疾患の予防治療薬として、多発性骨腫瘍、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨組織修復剤として、用いることができる。さらに、歯科領域においては、歯周病の治療、歯周疾患における歯周組織欠損の修復、人工歯根の安定化、顎堤形成および口蓋裂の修復などにも応用が期待できる。

【0033】本発明の化合物(I)を、たとえば骨粗鬆症、骨折、軟骨欠損症等の予防および治療剤として使用する場合、その1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法等により異なるが、経口投与の場合、成人(体重50kg)1人当たり活性成分[本発明の化合物(I)]として、約1から500mg、好ましくは約10から100mgであり、1から3回に分けて投与する。非経口投与の場合、成人(体重50kg)1人当たり活性成分[本発明の化合物(I)]として、約1から300mg、好ましくは約10から100mgであり、1から3回に分けて投与する。

【0034】本発明の化合物(I)は、他の骨吸収抑制剤または骨形成促進剤と併用することができる。該併用剤としては、たとえば、ビタミンD<sub>3</sub>類(例、1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ 、25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、フロカルシトリオール、セカルシフェロール等)、カルシトニン類(例、ウナギカルシトニン、サケカルシトニン、ブタカルシトニン、アビカトニン等)、ビスホスホン酸類(例、エチドロネート、シマドロネート、アレンドロネート、チルドロネート、リセドロネート、クロドロネート等)、性ホルモン関連化合物(例、

チボロン、エストラジオール、オサテロン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、オルメロキシフェン、タモキシフェン、ミフェプリストン等)、イプリフラボン、ビタミンK<sub>2</sub>(例、メナテトレノン)、フッ化ナトリウム、副甲状腺ホルモン(PTH)類(例、PTH(1-34)、PTH(1-84)、PTH(1-36)等)が挙げられる。

【0035】本発明の化合物(I)は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤;またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。また、パッチ剤、パップ剤、軟膏剤(クリーム剤も含む)、硬膏剤、テープ剤、ローション剤、液剤、懸濁剤、乳剤、噴霧剤などの経皮投与製剤とすることもできる。薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、 $\alpha$ 化でんぷん、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

【0036】溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤;例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピ

ルセルロースなどの親水性高分子物質などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。また、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため、自体公知の方法でコーティングすることにより、経口投与製剤とすることもできる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、ブルニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体）などが用いられる。

【0037】本発明の化合物（I）は、上述のような通常の製剤化技術による製剤としてばかりではなく、徐放化の技術によって徐放性製剤として用いることもできる。徐放性製剤の製造法としては、例えば特開平9-263545号公報に記載されるように、乳酸-グリコール酸共重合物等の脂肪族ポリエステルに水中乾燥法、相分離法、噴霧乾燥法等の方法により分散させる方法が挙げられる。これらの方法によって得られる徐放性製剤は、例えばマイクロカプセル、またはマイクロスフェアの懸濁液として、局所的に投与することができる。また、本発明の化合物（I）は、特開平10-338646号公報に記載されるように、ポリエチレングリコールと共に医薬組成物へ配合されることも好ましい。

【0038】さらに、関節腔内へ局所投与剤として直接投与するような場合には、注射用ヒアルロン酸製剤（例えば、科研製薬製：アルツ注）を分散媒として、化合物（I）を分散することにより調製することができる。分散媒中に用いられるヒアルロン酸は、その非毒性塩を用いてもよく、その例としてはナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属塩があげられ、とりわけナトリウム塩が好ましく用いられる。ヒアルロン酸およびその非毒性塩としては分子量約20万～500万（粘度法）、好ましくは約50万～300万、さらに好ましくは約70万～250万のものが用いられる。本分散剤におけるヒアルロン酸またはヒアルロン酸ナトリウムの最終濃度は1%（w/v）未満が粘度として適当であり各種操作、投与

の容易さなどの点で好ましく、とりわけ約0.02～1%未満が好ましく、さらに好ましくは約0.1～1%（w/v）である。上記分散媒には、自体公知の方法により、pH調節剤、局所麻酔剤、抗生物質、溶解補助剤、等張化剤、吸着防止剤、グリコサミノグリカン、多糖類などを含有させてもよい。その好ましい例としては、マンニトール、ソルビトール、食塩、グリシン、酢酸アンモニウム、あるいは実質的に薬理活性を示さずに体液内に注入しうる水溶性蛋白などが挙げられる。該グリコサミノグリカンとしては、ヒアルロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸A、コンドロイチン硫酸C、デルマトン硫酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸などが挙げられる。該多糖類としては、アルギニン酸のような酸性多糖類が挙げられる。上記水溶性蛋白としては、水、生理食塩水または緩衝液に溶解するものであればよく、例えばヒト血清アルブミン、ヒト血清グロブリン、コラーゲン、ゼラチンなどが挙げられる。分散媒中に水溶性蛋白を含有する場合の該水溶性蛋白の含有量としては、一回投与の製剤あたり、好ましくは0.05～50mg、さらに0.5～20mgが好ましく、より好ましくは0.75～10mgである。上記pH調節剤としては、たとえばグリシン、酢酸アンモニウム、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。上記局所麻酔剤としては、例えばクロロブタノール、塩酸キシロカインなどが挙げられる。上記抗生物質としては、たとえばゲンタマイシンなどが挙げられる。上記溶解補助剤としては、前述したもの他、例えばグリセリン、ポリエチレングリコール400などが挙げられる。上記等張化剤としては、前述したもの他、例えばソルビトールなどが挙げられる。上記吸着防止剤としては、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートなどが挙げられる。また、該製剤は、リン酸またはその塩（例えば、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等）を含有していてもよい。注射剤にリン酸またはその塩が含まれる場合、その注射剤中のリン酸ナトリウムあるいはリン酸カリウムの濃度は約0.1mMないし500mMであり、約1mMないし100mMのときが好ましい。

#### 【0039】

【実施例】以下に参考例、実施例および実験例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 参考例

N-メトキシ-N-メチル-2-メトキシメトキシ-5, 6-メチレンジオキシベンズアミドの製造：2-メトキシメトキシ-5, 6-メチレンジオキシ安息香酸（9.05g）、N, 0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（5.13g）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（8.53g）、トリエチルアミン（7.5ml）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）（5.95g）のN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）（100ml）

の混合溶液を室温で12時間攪拌した後、酢酸エチル(100ml)と水(100ml)の混合液に希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1N塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄後乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去した。残留物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製し無色油状物の標記化合物(4.95g、46%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.39(3H, s), 3.47(3H, s), 3.58(3H, s), 5.11(2H, s), 5.98(2H, s), 6.60(1H, d, J=8.6 Hz), 6.74(1H, d, J=8.6 Hz)。

【0040】2'-メトキシメトキシ-5', 6'-メチレンジオキサセトフェノンの製造: N-メトキシ-N-メチル-2-メトキシメトキシ-5, 6-メチレンジオキシベンズアミド(4.95g)のエーテル溶液(100ml)を-30℃に冷却しメチルマグネシウムブロミド(3.0Mエーテル溶液、6.25ml)を加え1時間攪拌した。再びメチルマグネシウムブロミド(3.0Mエーテル溶液、3ml)を加え、さらに1時間攪拌した後シュウ酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1N塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄後乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去し、残留物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製し無色油状物の標記化合物(2.1g、51%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.39(3H, s), 3.47(3H, s), 3.58(3H, s), 5.11(2H, s), 5.98(2H, s), 6.60(1H, d, J=8.6 Hz), 6.74(1H, d, J=8.6 Hz)。

【0041】5, 6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製造: ナトリウム(0.65g)をエタノール(30ml)に溶かした溶液に2'-メトキシメトキシ-5', 6'-メチレンジオキサセトフェノン(1.4g)、シュウ酸ジエチル(1.64g)を加え2時間加熱還流した。反応液を冷却した後析出した塩を濾取し、これを2N塩酸に溶かし酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄後乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去した。得られた油状物を酢酸(6ml)と塩酸(6ml)に溶かし2時間加熱還流し、冷却後に析出した結晶を濾取し標記化合物(1.36g、72%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.26(2H, s), 6.73(1H, s), 7.16(1H, d, J=8.8 Hz), 7.41(1H, d, J=8.8 Hz)。

【0042】5, 6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製造: 5, 6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.475g)のジクロロエタン溶液(20ml)の混合液に塩化アルミニウム(0.48g)を加え室温で2時間攪拌した。反応液を2N塩酸に注ぎクロロホルムで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄後乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去し標記化合物(0.169g、38%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.85(1H, s), 7.06(1H, d, J=9.2 Hz), 7.33(1H, d, J=9.2 Hz), 9.58(1H, s), 12.09(1H, s)。

【0043】5-メトキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製造: ナトリウ

ム(0.41g)をエタノール(30ml)に溶かした溶液に2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-4'-メチルアセトフェノン(1.08g)、シュウ酸ジエチル(0.96g)を加え2時間加熱還流した。反応液を冷却した後析出した塩を濾取し、これを2N塩酸に溶かし酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄後乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去した。得られた油状物を酢酸(3ml)と塩酸(3ml)に溶かし2時間加熱還流し、冷却後に析出した結晶を濾取し標記化合物(0.78g、55%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.69(3H, s), 3.89(3H, s), 6.72(1H, s), 6.86(1H, d, J=2.2 Hz), 7.01(1H, d, J=2.2 Hz)。

【0044】5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製造: 5-メトキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.555g)のジクロロエタン溶液(20ml)の混合液に塩化アルミニウム(0.63g)を加え室温で2時間攪拌した。反応液を2N塩酸に注ぎクロロホルムで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄後乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去し標記化合物(0.405g、78%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.66(3H, s), 6.68(1H, s), 6.69(1H, d, J=2.2 Hz), 6.738(1H, d, J=2.2 Hz)。

【0045】5-ブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製造:

a) 5-ブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル: 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル(1.00g)と4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(0.042g)のピリジン溶液(10ml)にブチリルクロリド(1.1ml)を室温で加え、14時間攪拌した後 反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液の順で洗浄し乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-n-ヘキサン(1:4)で得られる画分より標記化合物を無色結晶として1.10g(89%)得た。mp 103-105℃

b) 5-ブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸: 5-ブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル(1.00g)とパラジウム炭素(5%, 0.20g)の酢酸エチル溶液(100ml)を水素雰囲気下30分間攪拌した。不溶物を濾別し濾液を減圧濃縮し標記化合物を無色結晶として0.72g(95%)得た。mp 218-220℃

【0046】5-イソブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製造:

a) 5-イソブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル: 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル(1.00g)と4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(0.042g)のピリジン溶液(10ml)にイソブチリルクロリド(1.1ml)を室温で加え、14時間攪拌した後 反応液を水に注ぎ酢

酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液の順で洗浄し乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、溶媒を減圧下で留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル - n-ヘキサン (1:4) で得られる画分より標記化合物を無色結晶として 1.20 g (97%) 得た。mp 90-92°C

b) 5-イソブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸:5-イソブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル (1.00 g) とパラジウム炭素 (5%, 0.20 g) の酢酸エチル溶液 (100 ml) を水素雰囲気下 30 分間攪拌した。不溶物を濾別し濾液を減圧濃縮し標記化合物を無色結晶として 0.64 g (85%) 得た。mp 206-208°C

【 0047 】 5-ジエチルカルバモイルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製造:

a) 5-ジエチルカルバモイルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ベンジルエステル:5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル (1.00 g)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (0.082 g) およびトリエチルアミン (0.94 ml) の THF 溶液 (30 ml) にジエチルカルバモイルクロリド (0.86 ml) を氷冷下に加え、45°C で 24 時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液の順で洗浄し乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、溶媒を減圧下で留去し標記化合物を無色結晶として 1.25 g (94%) 得た。mp 104-106°C

b) 5-ジエチルカルバモイルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸:5-ジエチルカルバモイルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ベンジルエステル (1.13 g) とパラジウム炭素 (5%, 0.20 g) の酢酸エチル溶液 (100 ml) を水素雰囲気下 30 分間攪拌した。不溶物を濾別し濾液を減圧濃縮し標記化合物を無色結晶として 0.82 g (94%) 得た。mp 189-191°C

【 0048 】 実施例 1

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.191 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン (0.223 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.288 g) の DMF (10 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.162 g) を加え室温で 14 時間攪拌し、反応液を水に注ぎクロロホルムで抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄、標記化合物を 0.117 g (30%) 得た。mp 284-287°C

【 0049 】 実施例 2

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.270 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソオキサゾリジン (0.295 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.550 g) の DMF (20 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.290 g) を加え室温で 14 時間攪拌し、反応液を酢酸エチル-水の混合液に注いだ。酢酸エチル層は希塩酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄、標記化合物を 0.372 g (70%) 得た。mp 265-267°C

【 0050 】 実施例 3

4-オキソ-N-[4-[(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.371 g)、3-(4-アミノベンジル)-2-オキサゾリドン (0.375 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.411 g) の DMF (6 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.288 g) を加え室温で 14 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルと THF の混合液で抽出した。抽出液は水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、溶媒を留去した。得られた結晶を THF-酢酸エチルから再結晶し、標記化合物を 0.591 g (83%) 得た。mp 237-238°C

【 0051 】 実施例 4

N-[4-[(2,6-ジオキソ-1-ピペリジニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.23 g)、1-(4-アミノベンジル)グルタルイミド塩酸塩 (0.300 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.464 g) の DMF (20 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.245 g) を加え室温で 14 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルと THF の混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し標記化合物を 0.4 g (87%) 得た。mp 190-192°C

【 0052 】 実施例 5

N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.4 g)、4-(4-アミノベンジル)モルホリン (0.385 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.805 g) の DMF (15 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.426 g) を加え室温で 14 時間攪拌し、反応液を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液は炭酸水素ナト



リウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄し標記化合物を0.65 g (89%) 得た。mp201-203°C

#### 【0053】実施例6

4-オキソ-N-[4-[(4-チオモルホリニル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.296 g)、1-(4-アミノベンジル)チオモルホリン(0.361 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.366 g)のDMF(10ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.262 g)を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し標記化合物を0.447 g (76%) 得た。mp212-213°C

#### 【0054】実施例7

4-オキソ-N-[4-[(4-オキソ-1-ピペリジニル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.298 g)、1-(4-アミノベンジル)-4-オキソピペリジン(0.348 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.372 g)のDMF(6 ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.262 g)を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.113 g (19%) 得た。mp183-185°C

#### 【0055】実施例8

4-オキソ-N-[4-[(1,3-チアゾリジン-3-イル)メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.28 g)、1-(4-アミノベンジル)-1,3-チアゾリジン(0.25 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.293 g)のDMF(6ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.2 g)を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.347 g (64%) 得た。mp203-204°C

#### 【0056】実施例9

N-[4-[(1-ピペラジニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-[4-[(4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボニル)

アミノ]ベンジル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.2 g)にジクロロメタン溶液に4 N塩酸酢酸エチル溶液(3ml)を滴下し室温で3日間攪拌した。反応液を濃縮した後残渣を2 N水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、酢酸エチル-THFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去した。析出した結晶を浮取、イソプロピルエーテルで洗浄、標記化合物を0.09 g (59%) 得た。mp138-140°C

#### 【0057】実施例10

4-[4-[(4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボニル)アミノ]ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.46 g)とDMF3滴のTHF溶液(30ml)に氷冷下オギザリルクロリド(0.32ml)を加え0°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をTHF(20ml)に溶解し、4-(4-アミノベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.7 g)、トリエチルアミン(0.84ml)を順次加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルから結晶化させ標記化合物を0.64 g (58%) 得た。mp197-199°C

#### 【0058】実施例11

N-[4-[(2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.4 g)、4-(2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチルアニリン(0.561 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.805 g)のDMF(15ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.426 g)を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ結晶を浮取した。得られた結晶をDMF-エタノールより再結晶を行い標記化合物を0.530 g (67%) 得た。mp258-261°C

#### 【0059】実施例12

N-[4-[(3-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.28 g)、3-(4-アミノベンジル)-1-メチルヒダントイン(0.323 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.294 g)のDMF(10ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(0.2 g)を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-酢酸エチルより再結晶を行い標記化合

物を0.369 g (64%) 得た。mp195-196°C

【0060】実施例13

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.28 g)、1-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソオキサゾリジン (0.304 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.293 g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.202 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.451 g (64%) 得た。mp261-262°C

【0061】実施例14

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.4 g)、3-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.47 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.805 g) のDMF (20ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.426 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液は1N塩酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄し標記化合物を0.725 g (88%) 得た。mp 206-208°C

【0062】実施例15

N-[4-[(3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド (0.394 g) のTHF (30ml) 懸濁液に別途調製したジアゾメタン-エーテル溶液を0°Cで過剰量加えた後室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、THF-酢酸エチル混合液で希釈した後、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を留去し標記化合物を0.36 g (88%) 得た。mp214-216°C

【0063】実施例16

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.23 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.647 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミ

ノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.932 g) のDMF (20ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.492 g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-アセトンから再結晶し、標記化合物を0.636 g (64%) 得た。mp284-286°C

【0064】実施例17

5,6-ジヒドロキシ-N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5,6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.325 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.321 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.311 g) のDMF (8ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.22 g) を加え室温で16時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.178 g (29%) 得た。mp280°C (分解)

【0065】実施例18

5,7-ジヒドロキシ-N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5,7-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.069 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.069 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.066 g) のDMF (8ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.053 g) を加え室温で15時間攪拌し、反応液を水に注ぎ析出した結晶を回収した。得られた結晶をTHF-メタノールから再結晶し標記化合物を0.11 g (83%) 得た。mp>300°C

【0066】実施例19

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.15 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.141 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.134 g) のDMF (15ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.107 g) を加え室温で15時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた

結晶をTHF-酢酸エチルから再結晶し標記化合物を0.22g (79%) 得た。mp255-256°C

【0067】実施例20

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.204g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.206g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.198g) のDMF (6ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.139g) を加え室温で14時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶をTHFより再結晶を行い標記化合物を0.269g (68%) 得た。mp290°C (分解)

【0068】実施例21

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-メトキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-メトキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.205g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.195g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.186g) のDMF (6ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.13g) を加え室温で16時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶をTHFより再結晶を行い標記化合物を0.269g (70%) 得た。mp67-269°C

【0069】実施例22

6,7-ジヒドロキシ-N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 6,7-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.15g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.15g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.145g) のDMF (15ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.115g) を加え室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルとTHFの混合液で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶を行い標記化合物を0.097g (34%) 得た。mp>300°C

【0070】実施例23

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5,7-ジメトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5,7-ジメトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.099g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.088g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.084g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.067g) を加え室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルとTHFの混合液で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶をDMF-水より再結晶を行い標記化合物を0.129g (72%) 得た。mp>300°C

【0071】実施例24

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-メトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.101g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.11g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.097g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.078g) を加え室温で15時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.108g (56%) 得た。mp293-294°C

【0072】実施例25

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-10-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ナフト[2,3-b]ピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-ヒドロキシ-4-オキソ-10-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ナフト[2,3-b]ピラン-2-カルボン酸 (0.2g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.154g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.14g) のDMF (12ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.112g) を加え室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルとTHFの混合液で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶を行い標記化合物を0.281g (84%) 得た。mp224-225°C

【0073】実施例26

6,8-ジブロモ-N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 6,8-ジブロモ-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カ

ルボン酸 (0.364 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.23 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) の DMF (15 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.203 g) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルと THF の混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を 0.07 g (11%) 得た。mp 283-285°C

#### 【0074】実施例 27

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5,6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5,6-メチレンジオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.33 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.306 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.31 g) の DMF (10 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.19 g) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルと THF の混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し溶媒を留去した。得られた結晶を THF より再結晶を行い標記化合物を 0.309 g (50%) 得た。mp > 300°C

#### 【0075】実施例 28

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-6-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 6-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.205 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.23 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) の DMF (10 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.203 g) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルと THF の混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し溶媒を留去した。得られた結晶を THF-エタノールより再結晶を行い標記化合物を 0.28 g (69%) 得た。mp 260°C (分解)

#### 【0076】実施例 29

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-8-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 8-メチル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.207 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.22 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) の DMF (10 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.203 g) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応液を

水に注ぎ酢酸エチルと THF の混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、溶媒を留去し標記化合物を 0.193 g (47%) 得た。mp 305-307°C

#### 【0077】実施例 30

6-ブromo-N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 6-ブromo-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.269 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.23 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) の DMF (10 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.203 g) を加え室温で 14 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ酢酸エチルと THF の混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去した。得られた結晶を THF-エタノールより再結晶を行い標記化合物を 0.266 g (56%) 得た。mp 281-283°C

#### 【0078】実施例 31

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-6-フルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 6-フルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.214 g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.226 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.224 g) の DMF (4 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.154 g) を加え室温で 60 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ析出した結晶を水、エタノール、イソプロピルエーテルで洗浄し標記化合物を 0.39 g (93%) 得た。mp 285-287°C

#### 【0079】実施例 32

8-ブromo-N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造:

8-ブromo-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.269 g) と DMF (3 滴) の THF 溶液に氷冷下オギザリルクロリド (0.14 ml) を加え 0°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を THF (10 ml) に溶解し、これに 5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.333 g)、トリエチルアミン (0.42 ml) を順次加え室温で 14 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル-THF の混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し溶媒を留去し、標記化合物を 0.216 g (46%) 得た。mp 293-295°C

#### 【0080】実施例 33

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]

ル]フェニル]-7-フルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 7-フルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.207 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.223 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.321 g) のDMF (5ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.149 g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.369 g (90%) 得た。mp247-249°C

#### 【0081】実施例34

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-フルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-フルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.213 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.228 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.218 g) のDMF (5ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.155 g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶をエタノール-イソプロピルエーテルの混合溶媒で洗浄し標記化合物を0.418 g (99%) 得た。mp282-283°C

#### 【0082】実施例35

5,7-ジフルオロ-N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5,7-ジフルオロ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.246 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.244 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.2313 g) のDMF (5ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.161 g) を加え室温で16時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶をTHFより再結晶を行い標記化合物を0.44 g (89%) 得た。mp280-282°C

#### 【0083】実施例36

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-8-フェニル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 8-フェニル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.27 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン

(0.23 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.38 g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.2 g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去し、標記化合物をアモルファス粉末として0.28 g (60%) 得た。

#### 【0084】実施例37

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-7-フェニル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 7-フェニル-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.268 g)、5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン (0.223 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.218 g) のDMF (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.149 g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-エタノールより再結晶を行い標記化合物を0.39 g (82%) 得た。mp235-237°C

#### 【0085】実施例38

N-[4-[(2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.206 g) 5-(4-アミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン (0.21 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) のDMF (15ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.203 g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物を0.216 g (55%) 得た。mp298-300°C

#### 【0086】実施例39

5-ヒドロキシ-N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.3 g)、4-(4-アミノベンジル)モルホリン (0.308 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.56 g) のDMF (20ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.296 g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液を水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、溶媒を留去して得られた油状物

をイソプロピルエーテルから結晶化させ、標記化合物を0.4 g (72%) 得た。mp200-202°C

【0087】実施例40

5,6-ジヒドロキシ-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5,6-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.169 g)、4-(4-アミノベンジル)モルホリン (0.146 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.16 g) のDMF (6ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.12 g) を加え室温で16時間撹拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルより再結晶を行い標記化合物を0.05 g (16%) 得た。mp235-237°C

【0088】実施例41

5,7-ジヒドロキシ-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5,7-ジヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.225 g)、4-(4-アミノベンジル)モルホリン (0.198 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.227 g) のDMF (6ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.154 g) を加え室温で14時間撹拌した。反応液を水に注ぎ析出した結晶を回収した後、エタノール、水で洗浄し標記化合物を0.240 g (60%) 得た。mp207-209°C

【0089】実施例42

N-メチル-N-[4-[(4-モルホリニル)メチル]フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造: 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.19 g) とDMF (3滴) のTHF溶液に氷冷下オギザリルクロリド (0.13ml) を加え0°Cで1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をTHF (10ml) に溶解し、これに4-(4-メチルアミノベンジル)モルホリン (0.203 g)、トリエチルアミン (0.28ml) を順次加え室温で14時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル-THFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物 (0.4 g) を酢酸エチル (2ml) に溶かした溶液に4 N塩酸酢酸エチル溶液 (0.5ml) を滴下し析出した結晶を回収、標記化合物を0.315 g (76%) 得た。mp230°C (分解)

【0090】実施例43

5-ヒドロキシ-N-メチル-N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造: 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.206 g) とDMF (3滴) の

THF溶液に氷冷下オギザリルクロリド (0.22ml) を加え0°Cで1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をTHF (10ml) に溶解し、これに4-(4-メチルアミノベンジル)モルホリン (0.203 g)、トリエチルアミン (0.28ml) を順次加え室温で14時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル-THFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物 (0.15 g) を酢酸エチル (2ml) に溶かした溶液に4 N塩酸酢酸エチル溶液 (0.5ml) を滴下し析出した結晶を回収、標記化合物を0.154 g (36%) 得た。mp216°C (分解)

【0091】実施例44

5-ヒドロキシ-4-オキソ-N-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.206 g) 1-(4-アミノベンジル)ピペリジン (0.19 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) のDMF (15ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.203 g) を加え室温で14時間撹拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄、標記化合物を0.261 g (69%) 得た。mp175-176°C

【0092】実施例45

5-ヒドロキシ-4-オキソ-N-[4-[[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.206 g)、4-[[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]メチル]アニリン (0.19 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) のDMF (15ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.203 g) を加え室温で14時間撹拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄、標記化合物を0.261 g (69%) 得た。mp175-176°C

【0093】実施例46

N-[4-[[4-(ホルミル)-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 (0.113 g)、4-(4-アミノベンジル)-1-ピペラジニルカルバルデヒド (0.223 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.125 g) のDMF (5ml) 溶液に1-ヒ

ドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (0.112 g) を加え室温で2日間攪拌した。反応液を水に注ぎTHF-酢酸エチルの混合液で抽出した。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去し、標記化合物を0.053 g (23%) 得た。mp240°C (分解)

#### 【0094】実施例47

N-(4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェニル)-5-アセトキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: N-(4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド(0.329g)と無水酢酸(0.23ml)の酢酸エチル溶液(30ml)にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(TMSOTf)(0.43ml)を室温に加え14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチル-THF混合溶液で抽出した。抽出液は水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去し標記化合物を0.35g(95%)を得た。mp257-260°C

#### 【0095】実施例48

N-(4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェニル)-5-ブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-ブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.28g)とDMF(3滴)のTHF溶液(10ml)に氷冷下オギザリルクロリド(0.14ml)を加え1時間攪拌した。反応液を一度濃縮乾固しTHF(10ml)を加えた溶液に、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン(0.24g)、トリエチルアミン(0.42ml)のTHF溶液(5ml)を室温に加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル-THF混合溶液で抽出した。抽出液は希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-イソプロピルエーテルより再結晶を行い標記化合物を0.32g (67%)を得た。mp249-250°C

#### 【0096】実施例49

N-(4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェニル)-5-イソブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの製造: 5-イソブチリルオキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸(0.28g)とDMF(3滴)のTHF溶液(10ml)に氷冷下オギザリルクロリド(0.14ml)を加え1時間攪拌した。反応液を一度濃縮乾固しTHF(10ml)を加えた溶液に、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン(0.24g)、トリエチルアミン(0.42ml)のTHF溶液(5ml)を室温に加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル-THF混合溶液で抽出した。抽出液は希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去した。得られた結晶をTHF-イソプロピルエーテルより再結晶を行い標記化合物を0.18g (38%)を得た。mp273-275°C

#### 【0097】実施例50

ジエチルカルバミン酸2-[4-(2,4-ジオキソチアゾリ

ジン-5-イルメチル)フェニル]カルバモイル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-5-イルエステルの製造: 炭ボン酸(0.15g)、5-(4-アミノベンジル)-2,4-ジオキソチアゾリジン(0.22g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.29g)のDMF(10ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.10g)を加え室温で14時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル-THF混合溶液で抽出した。抽出液は希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を留去し標記化合物を0.15g (57%)を得た。mp228-230°C

#### 【0098】製剤例1

実施例1で得られた化合物10mg、ラクトース90mg、微結晶セルロース70mgおよびステアリン酸マグネシウム5mgを混和した後、顆粒化する。これに、ステアリン酸マグネシウム5mgを加えて混合し、全体をゼラチンカプセルに封入する。

#### 製剤例2

実施例16で得られた化合物10mg、ラクトース35mg、コーンスターチ150mg、微結晶セルロース20mgおよびステアリン酸マグネシウム2.5mgを混和した後、顆粒化する。これに、微結晶セルロース10mgおよびステアリン酸マグネシウム2.5mgをこの顆粒に加えて混合し、錠剤に加圧成形する。

#### 製剤例3

実施例16で得られた化合物10mg、イノシット100mg、ベンジルアルコール20mgを全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに注入する。全工程は無菌状態で行なう。

#### 製剤例4

実施例16で得られた化合物10mg、ラクトース35mg、コーンスターチ150mg、微結晶セルロース20mgおよびステアリン酸マグネシウム2.5mgを混和した後、顆粒化する。これに、微結晶セルロース10mgおよびステアリン酸マグネシウム2.5mgをこの顆粒に加えて混合し、錠剤に加圧成形する。

#### 【0099】試験例1

骨形成促進作用: 正常ラットの大腿骨髄より調製した間質細胞を用い、アルカリフォスファターゼ活性を骨形成の指標として測定した。すなわち、Maniopoulosらの方法[セル ティッシュ リサーチ (Cell Tissue Research)、254巻、317頁(1988年)]に従って、7週齢雄性スプラッグ ドウリー (Sprague-Dawley) ラットの大腿骨髄より間質細胞を調製し、石灰化した骨様組織を形成させるためデキサメタゾン(10<sup>-7</sup>M)およびβ-グリセロリン酸(10<sup>-2</sup>M)を含むα-MEM (minimum essential medium) 液中において培養した。1週間後、confluentに達した初代細胞を、0.25%トリプシン-0.2%EDTA液で処理、回収し、培養皿に1.6×10<sup>4</sup>cells/cm<sup>2</sup>の細胞密度で継代

した（培養0日目）。培養2日目から上述の培養液に試験化合物（ $10^{-5}$ M）を添加し、さらに5日間培養した。細胞をリン酸緩衝液で洗浄後、0.2%Nonidet P-40を加えホモゲナイズし、3000rpmで10分間遠心後の上清を用い、Lowryらの方法〔ジャーナルオブ バイオロジカルケミストリー（Journal of Biological Chemistry）、207巻、19頁（1954年）〕

に従い、アルカリフォスファターゼ活性を測定した。測定値は、〔表1〕および〔表2〕に平均値±標準偏差（mean±SE）で表示した。統計処理は、Student's t-testにより行った。

【0100】

【表1】

化合物	濃度 (M)	アルカリフォスファターゼ活性 ( $A_{405}$ )
実施例番号1	$10^{-5}$	$0.564 \pm 0.041^{**}$
実施例番号2	$10^{-5}$	$0.310 \pm 0.008^{**}$
実施例番号5	$10^{-5}$	$0.558 \pm 0.040^{**}$
対照	無添加	$0.175 \pm 0.009$

Mean±S.E. (n=4), \*\*:p<0.01 vs control (Student's t-test)

【表2】

化合物	濃度 (M)	アルカリフォスファターゼ活性 ( $A_{405}$ )
実施例番号16	$10^{-5}$	$0.720 \pm 0.033^{**}$
実施例番号18	$10^{-5}$	$0.720 \pm 0.037^{**}$
対照	無添加	$0.180 \pm 0.008$

Mean±S.E. (n=4), \*\*:p<0.01 vs control (Student's t-test)

表1および表2の結果から、本発明の化合物は優れた骨形成促進作用を有することが分かる。

【0101】

【発明の効果】本発明の化合物（I）は、強力な骨形成促進作用、軟骨形成促進作用、軟骨破壊抑制作用、軟骨細胞分化誘導促進作用を有し、しかも安定性、吸収性

（特に、経口吸収性）、体内利用性等の臨床上有用な性質に優れているので、骨疾患や軟骨疾患、たとえば、骨粗鬆症、骨折、軟骨欠損症、軟骨が関与する慢性関節リウマチ、軟骨が関与する変形性関節症の予防ならびに治療に有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

FI

(参考)

A61P 19/08

A61P 19/08

C07D 413/12

C07D 413/12

417/12

417/12

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB07 CC79 DD10 DD52

DD54 DD62 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC21

BC69 BC73 BC82 GA02 GA06

GA09 GA10 MA01 MA04 NA14

ZA96